



F2

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/35, 31/425		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/26621
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Juni 1999 (03.06.99)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07197</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. November 1998 (11.11.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 51 949.0 24. November 1997 (24.11.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): FAHRIG, Thomas [DE/DE]; Im Luchsfeild 15, D-51429 Bergisch Gladbach (DE); GERLACH, Irene [DE/DE]; Kronenburger Strasse 15, D-50935 Köln (DE). HORVÁTH, Ervin [DE/DE]; Theodor-Storm-Strasse 4, D-51373 Leverkusen (DE). JORK, Reinhard [DE/DE]; Kolberger Strasse 13, D-51491 Overath (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>			
<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: APPLICATION OF SUBSTITUTED AMINOMETHYL CHROMANS IN ORDER TO PREVENT NEURAL DEGENERATION AND TO PROMOTE NEURAL REGENERATION</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN AMINOMETHYL-CHROMANEN ZUR VERHINDERUNG DER NEURONALEN DEGENERATION UND ZUR FÖRDERUNG DER NEURONALEN REGENERATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the application of substituted aminomethyl chromans in order to treat neural degeneration and to promote neural regeneration in cases of cerebral injuries and chronic diseases of the nervous system.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Aminomethyl-Chromanen zur Behandlung der neuronalen Degeneration und zur Förderung der neuronalen Regeneration bei cerebralen Verletzungen und chronischen Erkrankungen des Nervensystems.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Verwendung von substituierten Aminomethyl-Chromanen zur Verhinderung der neuronalen Degeneration und zur Förderung der neuronalen Regeneration

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Aminomethyl-Chromanen zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Verhinderung der Degeneration von Nervenzellen (Neurodegeneration) und zur Förderung der neuronalen Regeneration (Neuroregeneration) in der post-akuten Phase cerebraler Verletzungen oder bei chronischen Erkrankungen des Nervensystems.

10 Das Nervensystem der Säugetiere besteht im wesentlichen aus zwei unterschiedlichen Zellklassen: (a) den Nervenzellen (Neuronen) und (b) den Gliazellen, die ihrerseits wieder in Oligodendrozyten, Schwannzellen, Mikroglia und Astrozyten unterteilt werden.

15 Nach jeder Störung der Integrität des Nervensystems reagieren Astrozyten in einer stereotypen Art und Weise, die als reaktive Astrogliese bezeichnet wird. Diese gliale Antwort kann durch eine Reihe verschiedener Verletzungen oder Erkrankungen ausgelöst werden, wie z.B. chirurgische Eingriffe, traumatische, immunologische, chemische, oder ischämische Verletzungen oder neurologische Erkrankungen, wie der Alzheimer'sche Krankheit oder Parkinson'sche Krankheit. Die reaktive Gliose ist durch die Proliferation und Hypertrophie der Zellkörper und cytoplasmatischen Fortsätze von Astrozyten gekennzeichnet. Mit der Reaktion der Astrozyten wird die Expression des Astrozyten-spezifischen Bestandteils des Zellskeletts, glial fibrillary acidic protein (GFAP), verstärkt. Während späterer Phasen stellt GFAP den Hauptbestandteil des glialen Narbengewebes dar, das aus der glialen Reaktion resultiert. Gegenwärtig ist die verstärkte Expression von GFAP das einzige konsistente Kennzeichen der reaktiven Gliose.

20

25

30 Die Bildung und Persistenz von glialem Narbengewebe scheint ein Haupthindernis für die Regeneration von Nervenzellen zu sein, denn es hemmt die Bildung und das Auswachsen von neuronalen Fortsätzen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* (Reier and Houle,

in *Advances in Neurology, Vol. 47: Functional Recovery in Neurological Diseases*, Raven Press, New York [1988], Seiten 87-138). Die Inhibition der Bildung der glialen Narbe zur therapeutischen Behandlung verschiedener neurodegenerativer und neurologischer Erkrankungen könnte deshalb ein neues therapeutisches Prinzip darstellen.

5

Überraschenderweise zeigte sich nun, daß Aminomethyl-Chromane die GFAP Expression vermindern können. Die durchgeführten Versuche erfolgten in Tieren, deren mittlere Cerebralarterie (MCA) okkludiert wurde und die als Tiermodell des Schlaganfalls Verwendung finden. Diese Versuche deuten darauf hin, daß Aminomethyl-Chromane die Bildung glialen Narbengewebes in vivo vermindern können und damit therapeutisch bedeutend sein können zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, die durch die Ausbildung glialen Narbengewebes oder durch reaktive Gliose gekennzeichnet sind, wie beispielsweise die Parkinson'sche Erkrankung, die Amyotrophe Lateral-sklerose oder Rückenmarkserkrankungen und/oder -verletzungen.

15

EP-A-0 352 613, EP-A-0 540 914 und EP-A-0 749 970 beschreiben Aminomethyl-Chromane-Derivate, die sich zur Prophylaxe, Neuroprotektion und Behandlung cerebraler Infarkte (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien eignen.

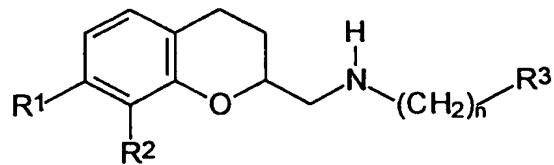
20

Die therapeutische Wirksamkeit der dort beschriebenen Verbindungen bezieht sich dabei jedoch auf die Neuroprotektion in der akuten Phase des Krankheitsverlaufes. Die akuten Folgen cerebraler Ischämien, wie sie beispielsweise nach einem Schlaganfall auftreten, werden durch Anwendung von neuroprotektiven Arzneimitteln, die die beschriebenen Aminomethyl-Chromane als pharmakologisch wirksame Bestandteile enthalten, vermindert.

25 30

Im Gegensatz dazu war es jedoch eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, regenerative Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die zur Behandlung der post-akuten Phase cerebraler Verletzungen oder zur Behandlung verschiedener chronischer Erkrankungen des Nervensystems geeignet sind.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von substituierten Aminomethyl-Chromamen der nachfolgenden Formel (I)



worin

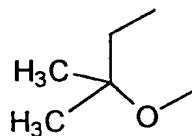
5

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff, Hydroxy, oder einen Rest der Formel $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ oder $-OCH_2C(CH_3)_2-Cl$ steht, oder

10

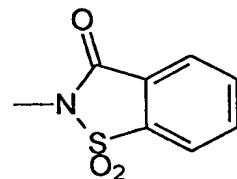
R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



15

bilden,

R^3 für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder den nachfolgenden, als o-Benzosulfimidyl bezeichneten Rest:



20

steht und

n ausgewählt ist aus 1, 2, 3, 4 oder 5,

sowie deren optische Isomeren und pharmazeutisch annehmbaren Salze,

5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen und zur Förderung der neuronalen Regeneration.

Das Prinzip der Herstellung der erfundungsgemäß verwendeten Aminomethyl-Chromane ist aus der EP-A-0 352 613, der EP-A-0 540 914 oder der EP-A-0 749 970
10 bekannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen in verschiedenen stereoisomeren Formen, d. h. in Form ihrer (+)- oder (-)-Enantiomere oder als deren Gemisch (Racemat) vorliegen. Zur Trennung der Racemate in die enantiomeren Formen wird auf die einschlägige, bekannte Fachliteratur verwiesen. Eine bevorzugte Verbindung ist das (-)-Enantiomer der Verbindung der Formel (I) in der R¹ und R² = Wasserstoff, R³ = o-Benzosulfimidyl und n = 4 ist.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können auch die physiologisch unbedenklichen Salze eingesetzt werden. Physiologisch unbedenkliche Salze der substituierten 2-Aminomethyl-Chromane können Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen mit geeigneten organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie die sich aus diesen Verbindungen ableitenden pharmazeutische Zusammensetzungen können zur post-akuten therapeutischen Behandlung vielfältiger neurologischer Zustände angewendet werden, bei denen verschiedene Zelltypen des Nervensystems als Folge von neurodegenerativen Erkrankungen oder Eingriffen oder Expositionen degeneriert sind und/oder beschädigt wur-

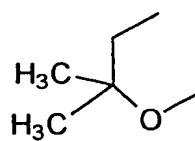
den. Insbesondere können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden zur Behandlung von Folgezuständen, in denen Schädigungen von Zellen des Nervensystems durch chirurgische Eingriffe, Infektionen, Exposition gegenüber toxischen Agenzien, Tumoren, Ernährungsdefizite oder metabolische Erkrankungen aufgetreten sind. Außerdem können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden zur Behandlung der Folgen von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Parkinson'schen Erkrankung, der Multiplen Sklerose, der Amyotrophen Lateral-sklerose, der Epilepsie, Drogenmißbrauch oder Drogensucht (Alkohol, Kokain, Heroin, Amphetamin oder ähnliche), Rückenmarkserkrankungen und/oder -verletzungen, Dystrophie oder Degeneration der neuralen Retina (Retinopathien) und peripheren Neuropathien, wie der diabetischen Neuropathie und/oder der durch Toxine induzierte peripheren Neuropathien. Außerdem können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Verbindung mit chirurgischen Implantationen von Geweben und/oder Prothesen zur Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung oder anderer neurologischer Erkrankungen und/oder Fehlfunktionen, bei denen eine Implantation angezeigt ist, verwendet werden.

Bevorzugt im Rahmen der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
20 wobei

R^1 für Wasserstoff steht,

25 R^2 für Wasserstoff, Hydroxy, oder einen Rest der Formel $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$
oder $-OCH_2C(CH_3)_2-Cl$ steht, oder

30 R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

R^3 für o-Benzosulfoximyl steht,

5 n = 3 oder 4 ist;

und Aminomethyl-Chromane der allgemeinen Formel (I)

in welcher

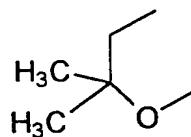
10

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff, Hydroxy, oder einen Rest der Formel $-OCH_3$ oder $-OCH(CH_3)_2$ steht, oder

15

R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



20

bilden,

n = 1 ist und

R^3 für Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht.

25

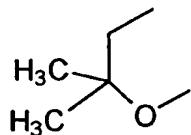
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

wobei

30 R^1 für Wasserstoff steht, und

R² für Wasserstoff oder einen Rest der Formel -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ oder -OCH₂C(CH₃)₂-Cl steht, oder

5 R¹ und R² gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

10

R³ für o-Benzosulfimidyl steht, und

n = 4 ist;

15 und Aminomethyl-Chromane der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für Wasserstoff steht,

20

R² für Wasserstoff oder -OCH₃ steht,

n = 1 ist,

25 und

R³ für Cyclopentyl steht.

Allgemein ist bevorzugt, daß, wenn R³ = o-Benzosulfimidyl, n = 3, 4 oder 5, besonders bevorzugt 3 oder 4 ist.

Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

10

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermittel und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungen verwendet werden können.

15

Die Hilfsstoffe können beispielsweise ausgewählt sein aus der Gruppe umfassend Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumsulfat).

20

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder subcutan, insbesondere intramuskulär oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat oder Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen

können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden. Die Verabreichung kann jeweils in Form von Einzelgaben erfolgen.

10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vor 15 genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

20 Die Erfindung wird durch das nachfolgende Beispiel näher illustriert.

Beispiel:

5 Im vorliegenden Beispiel wurde die Testsubstanz während der akuten Phase des Verletzungsgeschehens appliziert, um deren optimale Wirkung zu erzielen. Bewertet wurde jedoch die Substanzwirkung auf die chronische Phase des Krankheitsverlaufs, so daß die Ergebnisse durchaus auf das Potential der Testsubstanz zur Behandlung chronischer Schädigungen hinweisen.

Okklusion der mittleren Cerebral-Arterie (MCA-O)

10

10 Eine unilaterale zerebrale Ischämie wurde an Tribromethanol-narkotisierten Mäusen durch permanenten Verschluß der mittleren Cerebral-Arterie (MCA) induziert. Die Operation erfolgte entsprechend bekannter Methoden (Welsh et al., *J. Neurochem.* 49, Seiten 846-851 [1987]) und führt zu einem Infarkt kortikaler und subkortikaler 15 Regionen der ipsilateralen zerebralen Hemisphäre, die durch die linke MCA versorgt wird.

Bestimmung der GFAP-Immunoreaktivität

20

20 Sieben Tage nach Operation wurden die Tiere durch Dekapitation getötet, die Gehirne entnommen, Proteinfraktionen hergestellt und die GFAP-Immunoreaktivität in der "löslichen" Proteinfraktion wie beschrieben bestimmt (Fahrig, *J. Neurochem.* 63, Seiten 1796-1801 [1994]). Der ermittelte GFAP-Gehalt der kontralateralen zerebralen Hemisphäre wurde gleich 100% gesetzt (Kontrolle) und der GFAP-Gehalt der ipsilateralen zerebralen Hemisphäre (d.h. die Hemisphäre, die den Infarktbereich einschließt) wurde in Relation dazu berechnet.

Behandlung mit Testsubstanz

In diesem Beispiel wurde das (-) Enantiomer der Verbindung der allgemeinen Formel (I) verwendet, mit R^1 und R^2 = Wasserstoff, R^3 = o-Benzosulfimidyl sowie $n = 4$. Die 5 Verbindung wurde in einer Citrat-gepufferten (Zitronensäure/Natriumcitrat) physiologischen Kochsalzlösung gelöst und durch mehrfache i.v. Injektionen unmittelbar, 2 und 4 Stunden nach der Operation appliziert. Unter diesen Bedingungen reduzierte die Verbindung die Ischämie-induzierte GFAP-Immunoreaktivität (und damit die gliale Narbenbildung) Dosis-abhängig (Tabelle 1).

10

Tabelle 1: Reduktion der GFAP-Immunoreaktivität durch ein Aminomethyl-Chroman der allgemeinen Formel (I) mit R^1 und R^2 = H, R^3 = o-Benzosulfimidyl, $n = 4$

Dosis	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$
GFAP Immunoreaktivität [% der Kontrolle]	94.0	79.7	62.3	59.5
S.E.M. *[%]	3.2	9.2	8.5	3.4
Reduktion der GFAP Immunoreaktivität [%]	- 6.0	- 20.3	- 37.7	- 40.5

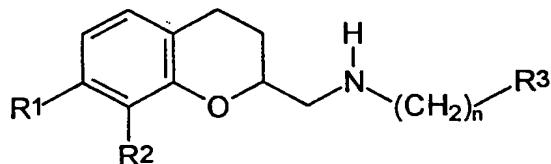
15

* Standardfehler des Mittelwertes

Patentansprüche:

1. Verwendung von substituierten Aminomethyl-Chromanen der nachfolgenden Formel (I),

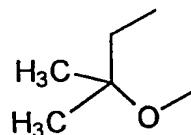
5



worin

10 R¹ für Wasserstoff steht,

R² für Wasserstoff, Hydroxy, oder einen Rest der Formel -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ oder -OCH₂C(CH₃)₂-Cl steht, oder

15 R¹ und R² gemeinsam einen Rest der Formel

bilden,

20 R³ für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder o-Benzosulfimidyl steht und

n ausgewählt ist aus 1, 2, 3, 4 oder 5,

25 sowie deren optische Isomeren und pharmazeutisch annehmbaren Salzen,

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen und zur Förderung der neuronalen Regeneration.

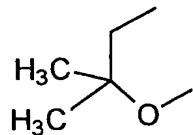
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I),
 5 $n = 3, 4$ oder 5 und $R^3 =$ o-Benzosulfoximidyl ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I)

10 R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff, oder einen Rest der Formel $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ oder $-OCH_2C(CH_3)_2-Cl$ steht, oder

15 R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



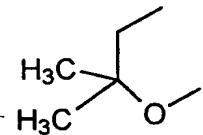
bilden,
 20 $R^3 =$ o-Benzosulfoximidyl und $n = 4$ ist.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I)

25 R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff, $-OCH_3$ oder $-OCH(CH_3)_2$ steht, oder

R^1 und R^2 gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

5 R^3 für Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht und

n = 1 ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I)
10

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff oder $-OCH_3$ steht,

15 R^3 für Cycloheptyl steht und

n = 1 ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I)
20

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 für o-Benzosulfimidyl und n für 4 steht.

25 7. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekenn-
zeichnet, daß die Verbindungen der Formel (I) die (-)-Enantiomerkonfigura-
tion aufweisen.

30 8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur regenera-
tiven Behandlung von neurologischen Zuständen, welche die Folgen sind von

5

Schädigungen durch chirurgische Eingriffe, Infektionen, Implantationen, Exposition gegenüber toxischen Agenzien, Tumoren, Ernährungsdefiziten oder metabolischen Erkrankungen, Parkinson'scher Erkrankung, Multipler Sklerose, Amyotropher Lateralsklerose, Epilepsie, Drogenmißbrauch oder Drogensucht, Rückenmarkserkrankungen und/oder -verletzungen, Dystrophie oder Degeneration der neuralen Retina und peripheren Neuropathien oder zur Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung in Verbindung mit chirurgischen Implantationen und/oder Prothesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 98/07197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/35 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 41 35 474 A (BAYER AG) 29 April 1993 cited in the application see claims 1-9; examples 40,2-4 see page 11, line 2 ---	1,4,5,8
X	EP 0 749 970 A (BAYER AG) 27 December 1996 cited in the application see page 10, line 52 - line 58 see claims 1-10 ---	1-3,6-8
X	US 5 468 753 A (COUDE FRANCOIS X ET AL) 21 November 1995 see abstract see column 1, line 56 - line 63 see column 3, line 25 - line 33 -----	1-8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 1999

Date of mailing of the international search report

15/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tzschoppe, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 4135474	A 29-04-1993	AU 2626492 A CA 2081300 A EP 0540914 A FI 924847 A JP 5194473 A MX 9205681 A US 5468882 A US 5318988 A ZA 9208291 A		29-04-1993 29-04-1993 12-05-1993 29-04-1993 03-08-1993 01-04-1993 21-11-1995 07-06-1994 06-05-1993
EP 0749970	A 27-12-1996	DE 19522088 A AU 5593896 A CA 2179205 A CN 1143079 A HU 9601680 A JP 9003068 A NO 962579 A NZ 286824 A SG 47153 A		02-01-1997 09-01-1997 20-12-1996 19-02-1997 28-07-1998 07-01-1997 20-12-1996 26-08-1998 20-03-1998
US 5468753	A 21-11-1995	FR 2662355 A AT 132369 T AU 636488 B AU 7713391 A CA 2042974 A DE 69115989 D DE 69115989 T DK 458696 T EP 0458696 A EP 0655247 A HK 1001471 A HU 208922 B IL 98175 A IL 112167 A JP 2618115 B JP 4226917 A JP 9132535 A US 5229389 A US 5270320 A		29-11-1991 15-01-1996 29-04-1993 28-11-1991 22-11-1991 15-02-1996 22-08-1996 20-05-1996 27-11-1991 31-05-1995 19-06-1998 28-02-1994 19-01-1996 31-01-1996 11-06-1997 17-08-1992 20-05-1997 20-07-1993 14-12-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/07197

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/35 A61K31/425

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 41 35 474 A (BAYER AG) 29. April 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-9; Beispiele 40,2-4 siehe Seite 11, Zeile 2 ---	1,4,5,8
X	EP 0 749 970 A (BAYER AG) 27. Dezember 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 10, Zeile 52 - Zeile 58 siehe Ansprüche 1-10 ---	1-3,6-8
X	US 5 468 753 A (COUDE FRANCOIS X ET AL) 21. November 1995 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 1, Zeile 56 - Zeile 63 siehe Spalte 3, Zeile 25 - Zeile 33 -----	1-8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. April 1999

Abeendedatum des Internationalen Recherchenberichts

15/04/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tzschoppe, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/07197

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4135474	A	29-04-1993	AU	2626492 A	29-04-1993
			CA	2081300 A	29-04-1993
			EP	0540914 A	12-05-1993
			FI	924847 A	29-04-1993
			JP	5194473 A	03-08-1993
			MX	9205681 A	01-04-1993
			US	5468882 A	21-11-1995
			US	5318988 A	07-06-1994
			ZA	9208291 A	06-05-1993
EP 0749970	A	27-12-1996	DE	19522088 A	02-01-1997
			AU	5593896 A	09-01-1997
			CA	2179205 A	20-12-1996
			CN	1143079 A	19-02-1997
			HU	9601680 A	28-07-1998
			JP	9003068 A	07-01-1997
			NO	962579 A	20-12-1996
			NZ	286824 A	26-08-1998
			SG	47153 A	20-03-1998
US 5468753	A	21-11-1995	FR	2662355 A	29-11-1991
			AT	132369 T	15-01-1996
			AU	636488 B	29-04-1993
			AU	7713391 A	28-11-1991
			CA	2042974 A	22-11-1991
			DE	69115989 D	15-02-1996
			DE	69115989 T	22-08-1996
			DK	458696 T	20-05-1996
			EP	0458696 A	27-11-1991
			EP	0655247 A	31-05-1995
			HK	1001471 A	19-06-1998
			HU	208922 B	28-02-1994
			IL	98175 A	19-01-1996
			IL	112167 A	31-01-1996
			JP	2618115 B	11-06-1997
			JP	4226917 A	17-08-1992
			JP	9132535 A	20-05-1997
			US	5229389 A	20-07-1993
			US	5270320 A	14-12-1993